

氏 名 ささき まさひろ
佐々木 正弘

学 位 の 種 類 博士（医学）

学 位 記 番 号 富医薬博乙第 64 号

学位授与年月日 平成 29 年 1 月 25 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 4 項該当

学 位 論 文 題 目 Clinical features in patients who died within 24 hours after
admission to a stroke care unit
(脳卒中ケアユニットにおける入院後 24 時間以内死亡症例の臨床
像の検討)

論 文 審 査 委 員

(主査)	教 授	野口 京
(副査)	教 授	田村 了以
(副査)	教 授	西田 尚樹
(副査)	教 授	山崎 光章
(紹介教員)	教 授	奥寺 敬

論文内容の要旨

〔目的〕近年、本邦において脳卒中患者の救急搬送や初期対応は諸関連機関の連携により標準化が進み脳卒中ケアセンター（Stroke Care Center: SCU）における治療体系が確立しつつある。しかし SCUにおいて、急性期、とくに超急性期における死亡症例においては多数の因子が複雑に関与している。本研究では、単一のSCUにおいて、脳卒中発症後24時間以内に入院した症例で、患者情報が少ない状況や状態が悪化する中、入院後24時間以内の死亡を調査し、危険因子を抽出して、必要な治療を検証することで、超急性期の死亡を減少させることができる考えた。

〔対象方法並びに成績〕調査期間は2007年1月1日から2012年12月31日までの6年間で脳卒中発症後24時間以内に入院した2335症例で139例が退院死亡しており、このうち48例が入院後24時間以内の死亡であった。この48例で、臨床状況、病型、平均年齢、性別、既往症、入院時意識状態（Japan Coma Scale (JCS)）、神経重症度（National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) または、World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) classification）、血圧、責任病巣、血腫量、死因を調査した。

- 1) 脳卒中全死亡率は6.0%で、入院後24時間以内の死亡は35%を占めていて、死亡率は2.0%であった。病型は脳出血が脳梗塞やくも膜下出血より有意に多かった（ $P<0.01$ ）。平均年齢は生存例より、すべての病型で有意に高かった（脳出血； $P<0.05$ 、脳梗塞、くも膜下出血； $P<0.01$ ）。性別は、脳出血は男性が有意に多く（ $P<0.05$ ）、くも膜下出血で女性が有意に多かった（ $P<0.05$ ）。
- 2) 脳梗塞の死亡は6例で、その内訳は非心原性2例、心原性4例、平均年齢は77歳で、男女比は1:1であった。既往症は心原性1例の悪性腫瘍を除き、高血圧がみられた。JCSは非心原性で清明、心原性では意識障害（3～200）がみられ、NIHSSは非心原性で軽症（2点、4点）、心原性は中等症から重症（14～31点）であった。平均収縮期血圧は197mmHgであった。責任血管は非心原性は後方循環系、心原性は前方循環系が多く、死因は原疾患と出血性合併症であった。
- 3) くも膜下出血の死亡は7例で、平均年齢は78歳で、男女比は2:5で女性に有意に多く（ $P<0.05$ ）、既往症は2例で未破裂脳動脈瘤を指摘されていた。平均収縮期血圧は202mmHgで、部位は中大脳動脈が多く、WFNS分類はグレードVで、死因は原疾患であった。
- 4) 脳出血の死亡は35例で、平均年齢は72歳であった。男女比は5:2で男性に有意に多く（ $P<0.05$ ）、医療機関未受診例7例（20%）を除く、既往では高血圧が23例（81%）、糖尿病が5例（18%）、心疾患が9例（32%）であった。JCSはI桁；4例（11%）、20-30；4例（11%）、100；4例（11%）、200；14例（40%）、300；9例（26%）であった。NIHSSは平均32点で中等症から重症であった。平均収縮期血圧は200mmHgであった。部位は、被殻；17例（49%）、視床；5例（14%）、脳幹；8例（23%）、皮質下；3例（8.6%）であった。

6%)、混合型；2例(5.7%)の順であった。入院時の平均血腫量は87mlで、手術施行は1例(3%)であった。死因では、2例に検討が必要で、1例は手術のタイミングで、もう1例は血压管理が問題であった。他は原疾患であった。

- 5) 脳出血で退院した464例(以下、生存例とする)との解析では、24時間以内の死亡例(以下、死亡例とする)は、平均年齢で有意に高く(生存例：67歳、死亡例72歳、 $P<0.05$)、男女比に有意差はなかった。既往症は高血压で有意差がないものの、治療中の割合が死亡例で有意に多く(生存例：66%、死亡例87%、 $P<0.05$)、糖尿病は有意差がなく、心疾患は死亡例で有意に多かった(生存例：10%、死亡例32%、 $P<0.01$)。
- 6) 脳出血の24時間以内死亡の危険因子は、収縮期血压(オッズ比、1.025；95%信頼区間、1.012-1.037)、拡張期血压(オッズ比、1.022；95%信頼区間、1.001-1.043)、血腫量(オッズ比、1.038；95%信頼区間、1.027-1.049)、JCS10以上200以下の手術(オッズ比、0.104；95%信頼区間、0.012-0.884)、JCS20以上200以下の手術(オッズ比、0.004；95%信頼区間、0.003-0.347)であった。

〔考察〕 Stroke Care Units/Stroke Unitsで治療された脳卒中死亡率の報告は9.2~20.9%とされているが、本研究の死亡率は6.0%で少なかった。設立以来、脳卒中集中治療室で脳卒中患者を管理してきたことや1997年に脳卒中診療部を開設し、チーム医療を展開していることなどが死亡率の低下につながっているものと考えられた。入院72時間以内の死亡で、24時間以内の死亡の割合が高く、この期間の危険因子を調査することは、死亡率の更なる減少につながると考えられたため、脳卒中病型別に検討した。脳梗塞とくも膜下出血はこの時期の死亡例が少なく、死因も原疾患が多くを占めていたことから、発症予防が重要であると考えた。

死亡例の多い脳出血は入院時からの速やかな降圧とそれ以降の厳重な血压管理が必要で、血腫量や意識状態で、生命予後の点からは血腫除去術を早期に検討すべきと考えた。

〔総括〕 単一の脳卒中専門病院でのデータではあるが、入院24時間以内の死亡は脳卒中全死亡のうち35%を占めて、病型では脳出血が多いこと、脳梗塞やくも膜下出血は原疾患で死亡すること、脳出血では救命できる症例が含まれていること、そして、脳出血では入院時の収縮期血压および拡張期血压が高いこと、血腫量が多いこと、手術をしないことが危険因子であることを明らかにした。

本研究は、単一の脳卒中専門病院での脳卒中初期診療で入院24時間以内の死亡に重点をおき、臨床像と死亡の危険因子を明確にしたことは新規性に富んでおり、また、脳卒中急性期医療がSCU/SUを持つ専門病院に集約する中で初期診療時に検討すべき問題を明らかにした医学的意義も大きく、さらには、初期診療で積極的治療は死亡率を低下させる可能性を臨床的に重要な知見として提示した。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

〔目的〕

近年、本邦において脳卒中患者の救急搬送や初期対応は、関連機関の連携により標準化が進み、脳卒中ケアユニットにおける治療体系が確立しつつある。その結果として、脳卒中全死亡率は低下してきている。しかしながら、超急性期の死亡症例に関しては、患者情報が少なく患者状態が不安定であるため、多数の因子が複雑に関与している可能性がある。これまで、超急性期の死亡に関する危険因子の報告はなされていない。本研究にて佐々木正弘君は、単一の脳卒中ケアユニットにおける入院後 24 時間以内死亡症例を調査することで、超急性期死亡の危険因子を抽出することができれば、超急性期死亡を現状よりも減少させることができると考えた。

〔対象と方法〕

調査期間は 2007 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日までの 6 年間である。この期間内に脳卒中発症後 24 時間以内に入院した 2335 症例を対象とした。2335 症例中 139 例が死亡退院しており、このうちの 48 例が入院後 24 時間以内の死亡であった。この 48 例で、病型、年齢、性別、既往症、入院時意識状態、神経重症度、血圧、責任病巣、血腫量、死亡原因の臨床的特徴と治療を後ろ向きに検討した。入院時意識状態の評価には Japan Coma Scale (JCS) を使用した。脳梗塞、脳出血の神経重症度評価は National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) を使用し、くも膜下出血の神経重症度評価は World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) classification を使用した。血圧は非観血的自動血圧計で標準的に測定した。責任病巣の診断および血腫量の計測は CT 画像で行なった。入院後 24 時間以内の死亡例と生存例とを比較することで超急性期死亡の危険因子について検討した。統計学的解析には SPSS を用いた。

〔結果〕

- 1) 全死亡率は 6.0% であり脳出血が脳梗塞やくも膜下出血より有意に多かった。入院後 24 時間以内の死亡例は、全死亡例の 35% (48/139 例) を占めていた。
- 2) 入院後 24 時間以内の死亡例の平均年齢は、生存例よりも全病型で有意に高かった。性差は、脳出血で男性が有意に多く、脳梗塞では性差なく、くも膜下出血では女性が有意に多かった。
- 3) 脳梗塞における入院後 24 時間以内の死亡例は 6 例 (非心原性 2 例、心原性 4 例) であった。既往症は高血圧が 4 例、心房細動が 3 例であった。JCS は非心原性で清明、心原性は軽症から重症で、NIHSS は非心原性で軽症、心原性は中等から重症であった。
- 4) くも膜下出血における入院後 24 時間以内の死亡例は 7 例であり、そのうち 2 例では未破裂脳動脈瘤を指摘されていた。収縮期血圧は平均 202mmHg であり、部位は中大脳動脈が多かった。WFNS 分類は全例グレード V、死亡原因は直接死であった。

- 5) 脳出血における入院後 24 時間以内の死亡例は 35 例であり、既往症の治療のため抗血栓療法中の症例が 21 例含まれていた。脳出血の生存例と比べると、既往症は高血圧と糖尿病が同じ割合で、心疾患の割合は有意に高かった。JCS は重症例が多かった。NIHSS では軽症はなく中等から重症であった。入院時血圧は平均 200/103mmHg、収縮期血圧が有意に高かった。出血病巣は視床出血の割合が有意に少なく、脳幹出血が有意に多かった。入院時血腫量は平均 87ml で有意に多かった。JCS10 以上の手術施行の割合は有意に低かった。治療は適切に行なわれていたが、降圧コントロール不良にて血腫が急激に増大した例が 2 例あった。死亡原因は直接死であった。
- 6) 脳出血症例で入院後 24 時間以内の死亡に関連すると推測される因子（血圧、血腫量、手術、既往症）を多重ロジスティック回帰分析で解析した。入院後 24 時間以内の死亡例の危険因子は、入院時収縮期および拡張期血圧が高値、血腫量が多いこと、JCS10 以上の手術未施行であった。

〔総括〕

本研究にて、入院後 24 時間以内の死亡は、全死亡のうち 1/3 以上を占めていること、病型では脳出血が多いこと、脳出血において治療が適切に行なわれているにもかかわらず血腫増大例があることが示された。脳出血による入院後 24 時間以内死亡の危険因子としては、入院時の収縮期および拡張期血圧の高値、血腫量が多いこと、JCS10 以上での手術未施行であることを明らかにした。また、入院後 24 時間以内での脳梗塞とくも膜下出血での死亡例は少なく、発症予防が重要であることが示唆された。脳卒中専門病院での入院後 24 時間以内の死亡に注目して、その危険因子を明確にした点は新規性があり、脳卒中の超急性期治療にて検討すべき問題点を明らかにし、積極的治療にて死亡例を減少できる可能性を示した点で、今後の臨床的発展性が期待される。

以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。